Münster i/W. 1934. No 33

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Veronal, Phanodorm, Evipan, Luminal und Prominal auf den Zuckerabbau durch tierisches Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von

Bernhard Brinkamp (Zahnarzt)

aus Stadtlohn i. W.

1934

Druckausführung Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. P. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meinen lieben Eltern

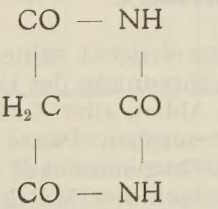
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

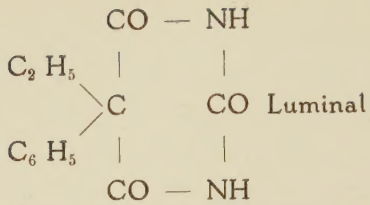
https://archive.org/details/IA41547224_0059

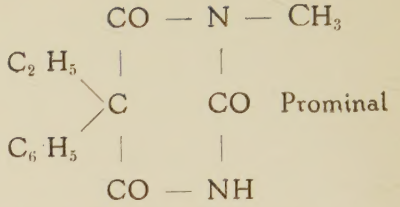
Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Veronal, Phanodorm, Evipan, Luminal und Prominal auf den Zuckerabbau durch tierisches Gewebe.

Die Barbitursäure bekommt ihre schlafmachende Wirkung erst durch Ersetzung der zwei H-Atome der CH_2-Gruppe durch organische Reste. Die Ersetzung nur eines H-Atomes genügt nicht, um die Barbitursäure zu einem Hypnotikum zu machen. So ist die Aethylbarbitursäure noch unwirksam, in der Diaethylbarbitursäure (Veronal) haben wir bereits ein sehr stark wirkendes Schlafmittel vor uns. Die Einführung von aromatischen Resten verstärkt die schlafmachende Wirkung mehr als die Einführung von aliphatischen Gruppen. So ist das Luminal (Phenylaethylbarbitursäure) dem Veronal (Diaethylbarbitursäure) an Wirksamkeit erheblich überlegen. Bei den zyklischen Resten, die an Stelle der beiden H-Atome der CH_2-Gruppe des Malonyl-Harnstoffs (Barbitursäure) treten, handelt es sich entweder um Abkömmlinge des Benzols oder des hydrierten Benzols (Zyklohexan). So ist das Phanodorm als ein Luminal aufzufassen, dessen Phenylrest mit Wasserstoff vollständig abgesättigt ist. Phanodorm ist mithin ein hydriertes Luminal. Bei sämtlichen bisher verwandten Barbitursäureabkömmlingen waren die Wasserstoffatome der CH_2-Gruppe durch irgendwelche organische Reste ersetzt. In neuester Zeit hat man Barbitursäureverbindungen hergestellt, in denen auch der Wasserstoff, der an Stickstoff gebunden ist, durch organische Radikale ersetzt ist. Der chemische Aufbau ist aus den folgenden Formeln ersichtlich:



Malonylharnstoff





Da die Erfahrung gelehrt hat, daß bereits geringe Abänderungen der chemischen Konstitution genügen, um die pharmakologische Wirkung einer Verbindung zu verändern, soll an einigen chemisch einander sehr nahestehenden Barbitursäuren untersucht werden, in welcher Weise einige gut bekannte intermediäre Stoffwechselvorgänge durch diese Stoffe beeinflußt werden. Untersucht wurde der anaerobe Kohlenhydratabbau durch überlebendes Gewebe.

Zur Verwendung kamen folgende Barbitursäuren, die in den Tabellen und im Text der Arbeit durch römische Ziffern gekennzeichnet sind:

1. als Vergleichsstoff das Veronal (Diaethylbarbitursäure) (I),
2. Zyklohexonylaethyl-Barbitursäure (Phanodorm), (VII),
3. Zyklohexonal-methyl-N-Methylbarbitursäure (Evipan), (VIII),
4. Phenylaethylbarbitursäure (Luminal), (X),
5. Phenyl-aethyl-N-methylbarbitursäure (Prominal), (XI).

Alle Barbitursäuren wurden uns von der I. G. Farbenindustrie zur Verfügung gestellt. Die Versuche wurden nach der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung angestellt. Die in Wasser nur sehr schwer löslichen Barbitursäuren wurden zuvor mit Natronlauge neutralisiert und auf diese Weise in Lösung gebracht. Die Konzentration der Säuren in den Versuchen ist in den Tabellen angeführt.

Versuchsreihe I.

Der quergestreifte Skelettmuskel deckt seinen Energiehaushalt in der Hauptsache durch Verbrennung des Glykogens. Beim Glykogenabbau, überhaupt beim Abbau aller Zucker müssen wir zwischen einer anaeroben und aeroben Phase unterscheiden. In der ersten Phase wird das Glykogenmolekül durch hydrolytische Spaltungsvorgänge zu einfacheren Molekülen gespalten,

an denen dann der Sauerstoff angreift. Diese Verbindungen sind keine Kohlenhydrate mit sechs Kohlenstoffatomen mehr, sondern Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen, die sog. Triosen. Das Endprodukt des anaeroben Glykogen- und Glukoseabbaus ist die Milchsäure. Durch die Bestimmung der aus dem Glykogen entstandenen Milchsäure gewinnen wir Anhaltspunkte dafür, ob der Glykogenabbau durch Gifte gesteigert oder verlangsamt wird. Statt des teueren Glykogens wurde Stärke verwandt, die nach H a a r m a n n biologisch sich gleich verhält.

Die Einwirkung der Schlafmittel auf die Milchsäurebildung aus Stärke ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1

Muskel (Kaninchen) Stärkezusatz

Milchsäure: mg %

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	576	684	985	1068	1113	870	1017	1041	1083
VII	576	684	985	828	894	870	840	738	816
VIII	576	684	985	966	1017	786	840	825	963
X	576	684	985	957	945	804	963	990	1004
XI	576	684	985	996	1004	933	957	768	954
I	501	591	1118	1302	1263	1143	1215	1257	1485
VII	501	591	1118	1242	1146	1101	1023	1068	1284
VIII	501	591	1118	1200	1269	1113	1176	1122	1311
X	501	591	1118	1137	1146	1059	1143	1155	1389
XI	501	591	1118	1308	1236	1200	1173	1185	1335
I	544	650	1505	1490	1470	1306	1434	1400	1330
VII	544	650	1505	1610	1530	1344	1440	1620	1580
VIII	544	650	1505	1320	1214	1084	1020	1380	1254
X	544	650	1505	1108	1144	1130	1084	1050	1120
XI	544	650	1505	1200	1190	1160	1096	1148	1250

Wie die Versuche erkennen lassen, ist das Wirkungsbild der substituierten Barbitursäuren in allen Fällen qualitativ gleich. Die quantitativen Unterschiede dagegen sind in den drei

Versuchen sehr stark. Im Versuch I und III stehen die Hemmungen der Milchsäurebildung ganz im Vordergrund. In der stärksten von uns angewandten Konzentration 1.10^{-8} sind die Milchsäurewerte im Versuch III durch Evipan, Luminal und Prominal bereits stark über den Kontrollversuch herunter gedrückt, durch Phanodorm dagegen gesteigert und durch Veronal unbeeinflußt geblieben. Im Versuch II ist durch die gleiche Hypnotikakonzentration in allen Fällen mit Ausnahme des Luminals die Milchsäurebildung angeregt und im Versuch I lediglich durch Veronal gesteigert. Mit ansteigender Konzentration gehen in allen Versuchen die Milchsäurewerte erheblich herunter. Der Tiefpunkt liegt bei mittleren Konzentrationen (1.10^{-6} — 1.10^{-4}), in höheren Konzentrationen gehen die Milchsäurewerte wieder in die Höhe und in vielen Fällen über die des Kontrollversuchs hinaus. Die mit zyklischen Kernen besetzten Barbitursäuren sind dem Veronal an Toxizität überlegen. So hat das Veronal im Versuch I die Milchsäurebildung maximal um 38 %, das Phanodorm um 81 %, das Evipan um 66 %, das Luminal um 60 % und das Prominal um 72 % gehemmt. Für Versuch III sind die entsprechenden Werte 28 %, 19 %, 57 %, 53 % und 48 %. Die Skelettmuskulatur von Versuch I zeigt eine abweichende Konzentrationsempfindlichkeit wie in den beiden übrigen Versuchen. Die Milchsäurewerte sind in den mittleren Konzentrationen gegenüber den starken Verdünnungen wohl erheblich gesenkt, aber nur um wenig unter die des Kontrollversuchs.

Versuchsreihe II.

In den folgenden Versuchen wurde die Einwirkung der Schlafmittel auf die von der Glukose zur Milchsäure führenden fermentativen Vorgänge geprüft. Als Versuchsmaterial diente die Herzmuskulatur von Hund und Rind. Bekanntlich verläuft die Glukosespaltung hier über die Zuckerphosphorsäuren, während bei Hirngewebe Phosphat nicht mitbeteiligt ist.

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, verläuft die Wirkungskurve der Hypnotika bei der Herzglykolyse anders wie bei der Milchsäurebildung aus Glykogen durch Skelettmuskel. Im Hunde-Herzmuskel sind die Zuckerwerte vor allem bei den hohen Konzentrationen sehr stark gegenüber dem Kontrollversuch erniedrigt, bei starken Verdünnungen dagegen sind die Milchsäurewerte erhöht, in den mittleren Konzentrationen (1.10^{-5} — 1.10^{-6}), die therapeutisch allein in Betracht kommen, gesenkt. In Versuch I sind die Barbitursäuren mit zyklischen Ringen ganz er-

heblich giftiger als das Veronal, das hier sogar die Milchsäurebildung noch angeregt hat. Bei Phanodorm nehmen die Milchsäurewerte mit steigender Hypnotikakonzentration ab, in sehr starken Verdünnungen ist die Milchsäurebildung angeregt. Die Phanodormwirkung entspricht also ganz der Arndt-Schulz'schen Regel. Die übrigen Barbitursäuren lassen auch das beim Stärkeabbau auftretende Wirkungsbild erkennen. In mittleren Konzentrationen ist die Hemmung stärker als bei höheren.

Rinderherzmuskulatur entspricht in ihrem Verhalten annähernd der Hundeherzmuskulatur mit der Einschränkung, daß Hemmungswirkungen nicht zur Beobachtung kommen, sondern nur Förderungen. Der Kurvenverlauf ist der gleiche.

Tabelle 2

Herz, Glukosezusatz

Vers. 1 u. 2: Hund; Vers. 3: Rind

Milchsäure: mg %

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	318	429	940	990	1058	1080	1156	1068	658
VII	318	429	940	1035	950	795	780	702	580
VIII	318	429	940	1088	1072	880	980	852	630
X	318	429	940	970	–	925	740	786	775
XI	318	429	940	990	1156	960	857	915	604
I	279	450	742	722	682	674	674	710	584
VII	279	450	742	730	765	704	704	620	558
VIII	279	450	742	720	790	630	730	585	565
X	279	450	742	730	820	685	656	746	514
XI	279	450	742	730	685	558	675	710	550
I	348	370	475	474	516	538	544	502	470
VII	348	370	475	484	556	614	–	522	444
VIII	348	370	475	-	484	500	466	514	490
X	348	370	475	478	508	578	484	446	538
XI	348	370	475	502	504	558	522	486	542

Versuchsreihe III.

Wesentlich unempfindlicher gegen die Einwirkung der Hypnotika ist die Milchsäurebildung aus Glukose durch Hirngewebe. In starken Verdünnungen und in hohen Konzentrationen ist die Milchsäurebildung hin- und wieder gesteigert, dann auch zumeist nur um wenige Prozent gegenüber dem Kontrollversuch. Falls Hemmungen auftreten, so liegen sie stets in den mittleren Konzentrationen (1.10^{-6} — 1.10^{-4}).

Aus den Versuchen geht hervor, daß die ohne Phosphatbeteiligung verlaufende Hirnglykolyse durch Gifte sehr viel schwächer beeinflußt wird als die Herzglykolyse. Dieses Verhalten ließ sich auch an zahlreichen anderen Giften in Arbeiten des hiesigen Instituts zeigen.

Tabelle 3

Hirn (Rind) Glukosezusatz

Milchsäure: mg %

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	226	258	672	816	686	595	660	676	735
VII	226	258	672	744	718	670	604	695	720
VIII	226	258	672	800	760	744	726	750	852
X	226	258	672	785	860	768	645	595	744
XI	226	258	672	800	785	752	710	670	695
I	160	182	518	578	522	438	430	534	474
VII	160	182	518	490	506	530	506	514	498
VIII	160	182	518	530	570	482	462	490	518
X	160	182	518	446	414	394	386	426	530
XI	160	182	518	546	–	442	478	498	552

Versuchsreihe IV.

Die Leber nimmt im Zuckerstoffwechsel eine Sonderstellung ein, indem die bei der Glykogenspaltung auftretende Hexose eine andere chemische Konstitution aufweist wie der von den übrigen Organen aus Glykogen sich bildende Zucker. Die bei der

Hydrolyse des Glykogens in der Leber auftretende Hexose ist identisch mit der α-β-Glukose und dem Blutzucker. Sie verhält sich im biologischen Versuch wie Glukose, nicht aber wie Spaltprodukte des Glykogens in übrigen Organen, die hinsichtlich ihrer Verwertbarkeit wie Glykogen wirken.

Der Einfluß der Hypnotika auf die Stärkeverzuckerung in der Leber geht aus Tabelle 4—6 hervor.

Tabelle 4

Leber, Vers. 1 u. 2: Hund; Vers. 3: Rind

Hexose: mg %

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	5130	7830	8055	7650	7920	8130	7500	7740	8130
VII	5130	7830	8055	7260	6900	7440	7470	9000	10350
VIII	5130	7830	8055	10560	10200	10350	9540	9870	9960
X	5130	7830	8055	9870	9450	10050	9750	9450	9150
XI	5130	7830	8055	9840	10110	9840	10170	9780	7570
I	1200	1230	3480	3600	3780	3660	3120	3150	3480
VII	1200	1230	3480	3060	3450	3000	3300	3180	2730
VIII	1200	1230	3480	3540	3750	3360	3540	2910	3450
X	1200	1230	3480	3570	3620	3660	3690	3330	3210
XI	1200	1230	3480	3480	3300	3300	3660	3690	3720
I	2410	3710	4020	3910	4200	3800	3870	4520	3800
VII	2410	3710	4020	4080	4400	5760	4700	4410	4350
VIII	2410	3710	4020	4375	4400	4700	4270	4460	4860
X	2410	3710	4020	4750	4550	4780	4520	4580	4660
XI	2410	3710	4020	5070	4500	4580	4660	4720	4780

Die Versuche zeigen, daß die Lebern von verschiedenen Tieren auf die Gifte nicht in der gleichen Weise ansprechen. So weicht Versuch II stark vom Versuch I ab, die Einwirkungen sind hier nur gering im Gegensatz zu den beiden anderen Versuchen, von denen der eine mit Hundeleber, der andere mit Rinderleber angestellt wurde. Auffällig sind vor allem die starken Unterschiede im Verhalten der Barbitursäuren mit zyklischen Substituenten und dem Veronal mit aliphatischen Seitenketten.

Die zyklischen Seitenketten haben die Grundwirkung des Veronals vollkommen abgeändert. Veronal ist ohne nennenswerte Einwirkung auf die Stärkeverzuckerung, Phanodorm, Evipan, Luminal und Prominal dagegen haben die Glykogenspaltung ganz gewaltung verbessert bis zu über 100 %. Eine Ausnahme bilden nur die stärkeren Verdünnungen des Phanodorm im Hunde-Leberversuch.

Tabelle 5

Leber

Hexosenachbildung: mg %

Barbitursäure	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
		1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	2925	2520	2790	3000	2370	2610	3000
VII	2925	2130	1770	2310	2340	3870	5220
VIII	2925	5430	5070	5220	4410	4740	4830
X	2925	4740	4320	5920	4620	4320	4020
XI	2925	4710	4980	4710	5040	4650	2440
I	2280	2400	2580	2460	1920	1950	2280
VII	2280	1860	2250	1800	2100	1980	1530
VIII	2280	2340	2550	2160	2340	1710	2250
X	2280	2270	2430	2460	2490	2130	2010
XI	2280	2280	2100	2100	2460	2490	2520
I	1610	1500	1790	1390	1560	2110	1390
VII	1610	1670	1990	3350	2290	2000	1940
VIII	1610	1965	1990	2290	1860	2050	2450
X	1610	2340	2140	2370	2110	2170	2250
XI	1610	2660	2090	2170	2250	2310	2370

Durch den Ausfall dieser Versuche könnte man erwarten, daß Veronal den Blutzucker unbeeinflußt läßt, die übrigen Barbitursäuren ihn dagegen steigern. Lösen die Barbitursäuren aber zentrale Wirkungen auf den Zuckerstoffwechsel aus, so kann die direkte Wirkung auf die Leberzellen überlagert werden.

Tabelle 6

Leber

Hexosebildung: % vom Kontrollversuch

Barbitursäure	Hypnotikakonzentration					
	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	87	96	103	82	90	103
VII	74	61	80	81	134	180
VIII	187	175	180	152	163	166
X	162	148	202	158	148	138
XI	162	171	162	174	160	84
I	105	113	108	84	86	100
VII	82	99	79	92	87	67
VIII	103	112	95	103	75	99
X	100	107	108	109	94	88
XI	100	92	92	108	110	111
I	93	111	87	98	131	87
VII	104	124	208	142	124	121
VIII	122	124	186	116	127	152
X	145	133	147	132	135	140
XI	165	130	135	140	144	147

Zusammenfassung.

Es wurde die Einwirkung von Phanodorm, Evipan, Luminal, Prominal, Barbitursäuren mit zyklischen Ketten, auf den anaeroben Kohlenhydratabbau untersucht und mit der Wirkung der Veronals verglichen. Die Milchsäurebildung aus Stärke wird besonders stark in mittleren Konzentrationen verschlechtert. Hohe Konzentrationen und starke Verdünnungen haben dieselbe Einwirkung: Steigerung der Milchsäurebildung gegenüber den bei mittleren Konzentrationen erniedrigten Milchsäurewerten, der Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe wird durch hohe Konzentrationen der Schlafmittel gehemmt, durch starke Verdünnungen gesteigert. Der Zuckerabbau durch Hirngewebe ist verhältnismäßig unempfindlich gegen die Einwirkung der Schlafmittel. Hemmungen der Milchsäurebildung treten bei mittlerer Konzentration auf. Die Stärkeverzuckerung in der Leber wird durch die Barbitursäuren mit zyklischen Substituenten sehr beschleunigt, nicht aber durch Veronal mit aliphatischem Substituenten.

Lebenslauf.

Am 26. August 1910 wurde ich als Sohn des Bildhauers Johann Brinkamp in Stadtlohn/Westf. geboren. Daselbst besuchte ich die Elementar- und die Rektoratsschule, die ich 1926 verließ. Mein Reifezeugnis erhielt ich im März 1930 am Gymnasium zu Dorsten/Westf. Nach viersemestrigem, zahnmedizinischem Studium an der Universität zu Münster bestand ich mein Physikum. Darauf verbrachte ich ein Semester an der Universität in Wien. Mein Studium beendete ich nach weiteren zwei Semestern in Münster, wo ich im Winter 1933 mein Staatsexamen machte.

Bernhard Brinkamp.